



⑪ Numéro de publication : **0 679 392 A1**

⑫

**DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

D3

⑳ Numéro de dépôt : **95400949.4**

⑤① Int. Cl.<sup>6</sup> : **A61K 9/70, A61L 25/00**

㉔ Date de dépôt : **26.04.95**

③① Priorité : **29.04.94 FR 9405272**

④③ Date de publication de la demande :  
**02.11.95 Bulletin 95/44**

⑧④ Etats contractants désignés :  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE**

⑦① Demandeur : **LABORATOIRE L LAFON**  
**19 Avenue du Professeur Cadiot**  
**F-94701 Maisons Alfort (FR)**

⑦② Inventeur : **Laurent, Philippe**  
**37, rue de la Glacière**  
**F-69600 Oulins (FR)**

⑦④ Mandataire : **Le Guen, Gérard et al**  
**CABINET LAVOIX**  
**2, place d'Estienne d'Orves**  
**F-75441 Paris Cédex 09 (FR)**

⑤④ **Nouvelle forme galénique pour l'administration transdermique.**

⑤⑦ L'invention a pour objet une composition destinée à former sur la peau une pellicule pour l'administration transdermique d'un principe actif, qui comprend :

- a) un principe actif lipophile
- b) de 5 à 60 % en poids d'une composition polymère adhésive à base de silicone
- c) de 0 à 25 % en poids d'un promoteur d'absorption et
- d) de 25 à 95 % en poids d'un solvant volatil.

**EP 0 679 392 A1**

La présente invention concerne une nouvelle forme galénique pour l'administration transdermique d'un principe actif.

On a développé dans les années 1980 des systèmes transdermiques qui sont appliqués sur une surface délimitée de la peau et qui servent de support ou de véhicule à un ou plusieurs principes actifs, destinés généralement à exercer une action générale après libération et passage à travers la barrière cutanée.

Ces systèmes, appelés généralement "patches transdermiques", présentent par rapport aux formes dermatologiques classiques telles que onguents, pommades, gels, solutions, lotions, un certain nombre d'avantages:

- passage direct et continu dans la circulation générale,
- suppression du premier passage hépatique et/ou des dégradations dans le tractus digestif avec pour conséquence une diminution des effets secondaires,
- prolongation de la durée d'action,
- maintien d'un taux constant de principes actifs dans le plasma,
- augmentation de l'observance par diminution de la fréquence des prises,
- diminution des variations inter-individuelles,
- maîtrise de la dose administrée grâce à un système matriciel ou membranaire à réservoir,
- obtention d'une concentration constante de principe actif durant la durée de l'application.

Malgré le degré d'innovation apporté par ces systèmes, il n'existe aujourd'hui que très peu de spécialités sous cette forme. Ceci est dû au fait que ces dispositifs exigent :

- . une technologie de fabrication très sophistiquée,
- . des sites de production rares qui appartiennent à quelques grands groupes qui en ont le monopole,
- . ceci entraîne un coût élevé de fabrication et un prix de revient et de vente important. Ces systèmes sont en définitif réservés à des produits chers.

La présente invention vise à fournir de nouvelles formes galéniques pour l'administration transdermique d'un principe actif

- qui soient très simples à mettre en oeuvre, ne demandent pas d'installations industrielles lourdes, compliquées et onéreuses,
- qui soient polyvalentes : à la fois sur le plan de la formulation que sur les modalités d'application lors de l'utilisation,
- qui soient intéressantes sur le plan économique avec un moindre coût de réalisation.

A cet effet, la présente invention a pour objet une composition destinée à former sur la peau une pellicule pour l'administration transdermique d'un principe actif, qui comprend :

- a) un principe actif lipophile
- b) de 5 à 60 % en poids, et avantageusement de 5 à 25 % en poids, d'une composition polymère adhésive à base de silicone
- c) de 0 à 25 % en poids d'un promoteur d'absorption et
- d) de 25 à 95 % en poids, et avantageusement de 50 à 95 % en poids, d'un solvant volatil.

La présente invention a également pour objet:

- l'utilisation d'une composition qui comprend :

- a) un principe actif
  - b) de 5 à 60 % en poids, et avantageusement de 5 à 25 % en poids, d'une composition polymère adhésive à base de silicone
  - c) de 0 à 25 % en poids d'un promoteur d'absorption et
  - d) de 25 à 95 % en poids, et avantageusement de 50 à 95 % en poids, d'un solvant volatil
- pour la fabrication sur la peau d'un patient d'une pellicule pour l'administration transdermique du principe actif.

- un procédé pour administrer par voie transdermique un principe actif à un patient, qui comprend la formation sur la peau de ce patient d'une pellicule en appliquant sur la peau une composition qui comprend :

- a) un principe actif
- b) de 5 à 60 % en poids, et avantageusement de 5 à 25 % en poids, d'une composition polymère adhésive à base de silicone
- c) de 0 à 25 % en poids d'un promoteur d'absorption et
- d) de 25 à 45 % en poids et avantageusement de 50 à 95 % en poids, d'un solvant volatil.

Dans la présente invention par principe actif on désigne principalement un médicament ou une substance ayant des propriétés thérapeutiques.

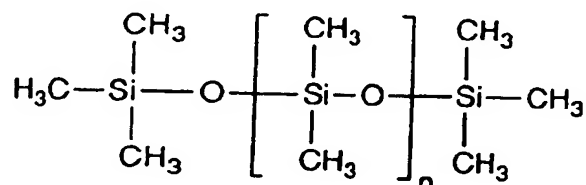
Ces médicaments sont notamment des vitamines lipophiles telles que les vitamines D et E et leurs dérivés, des hormones telles que la calcitonine, des stéroïdes tels que l'estradiol et ses esters et la prednisone, ou la nicotine.

Les pourcentages des principes actifs dans les compositions de l'invention dépendent évidemment de la nature du principe actif. Généralement les pourcentages sont de 0,01 à 10% en poids.

Selon l'invention, on entend par composition polymère à base de silicone une composition contenant aussi bien des polymères à base de silicones que des copolymères à base de silicones.

Ces silicones, qui seront désignés selon la nomenclature du dictionnaire de la CTFA (Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association), comprennent notamment des huiles polydiméthylsiloxanes ou des huiles polydiméthylsiloxanes modifiées par des groupes organiques ioniques ou non ioniques.

Comme exemple d'huiles polydiméthylsiloxanes, on citera les diméthicones de formule :



où n est un entier inférieur à 5000,

et les diméthiconols qui sont des diméthylsilicones terminés par des groupes hydroxy.

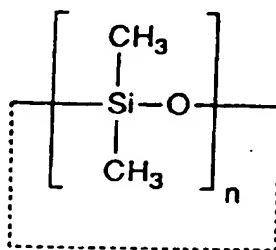
Comme exemple de polydiméthylsiloxanes modifiés, on citera les diméthicone copolyols qui sont des polymères de diméthylsiloxane comportant des chaînes latérales polyoxyéthylène et/ou polyoxypropylène.

La composition polymère adhésive à base de silicone représente de préférence 9 à 12 % du poids de la composition.

Les promoteurs d'absorption peuvent être choisis notamment parmi le propylèneglycol, l'hexylèneglycol, le dipélagonate de propylène glycol, l'éther monoéthylrique de glycéryle, le diéthylène glycol, des monoglycérides, du monooléate de glycérides éthoxylés (avec 8 à 10 motifs oxyde d'éthylène), l'azone (1-dodécyl azacycloheptane-2-one), le 2-(n-nonyl)-1,3-dioxolanne, le myristate d'isopropyle, le myristate d'octyle, le myristate de dodécyle, l'alcool myristylique, l'alcool laurylique, l'acide laurique, le lactate de lauryle, le terpinol, le 1-menthol, le d-limonène, la β-cyclodextrine et ses dérivés ou des agents tensioactifs tels que polysorbates, esters de sorbitan, esters de saccharose, acides gras, sels biliaires, ou encore des produits lipophiles et/ou hydrophiles et/ou amphiphiles tels que esters du polyglycérol, N-méthylpyrrolidone, glycérides polyglycosylés et lactate de cétyle.

Le promoteur d'absorption représente de préférence de 5 à 25 % du poids de la composition.

Comme solvant volatil on peut utiliser notamment des polydiméthylcyclosiloxanes, c'est-à-dire des composés de formule :



où n est en moyenne entre 3 et 6 et notamment des composés où n = 4 ou 5, ainsi que les polysiloxanes linéaires tels que l'hexaméthyl disiloxane ou des diméthicones de faible masse moléculaire.

On peut également utiliser d'autres solvants tels que éthanol, isopropanol, chloroforme, heptane, acétate d'éthyle.

Le solvant représente de préférence de 65 à 85 % du poids de la composition.

La composition selon l'invention peut être contenue dans un appareil distributeur qui délivre des doses définies et reproductibles de composition. Par exemple l'appareil distributeur délivre une goutte de composition et cette goutte peut être étalée sur la peau à l'aide d'un pinceau ou d'une bille que l'on fait rouler sur la peau.

La présente invention trouve une utilisation particulièrement intéressante pour l'administration transdermique de vitamine D<sub>3</sub> (cholecalciférol).

Des études récentes tendent à montrer que toutes les populations des pays occidentaux et en particulier

les pays européens sont carencées en hiver en vitamine D. Le phénomène est de moindre importance aux Etats-Unis et dans les Pays Scandinaves qui ont une alimentation enrichie en vitamine D<sub>3</sub>.

En général, l'hypovitaminose a été observée chez les personnes âgées de tous les pays et se manifeste par une ostéomalacie et des phénomènes anormaux dans la chimie des os.

Les causes de carence sont :

- . apport alimentaire insuffisant quantitativement et qualitativement : oeufs, beurre, foie, poissons gras...
- . le manque d'ensoleillement car la synthèse cutanée se fait sous l'effet des rayons U.V.. Cette source d'approvisionnement en vitamine D naturelle est fortement dépendante des conditions climatiques.
- . le syndrome de mal absorption : chez le sujet âgé il existe une diminution de l'absorption intestinale de la vitamine D du fait de la diminution des fonctions hépatique et rénale.

Actuellement les spécialités disponibles sur le marché se présentent essentiellement sous des formes galéniques pour voie orale et quelques unes pour la voie injectable (IM). Or, la voie orale n'est pas toujours bien assimilée et la voie injectable pas toujours acceptée par les personnes âgées.

La présente invention a donc plus spécifiquement pour objet une composition destinée à former sur la peau une pellicule pour l'administration transdermique de vitamine D<sub>3</sub> ou un dérivé hydroxylé de vitamine D<sub>3</sub> et qui comprend :

- a) de la vitamine D<sub>3</sub> ou un dérivé hydroxylé de vitamine D<sub>3</sub>
- b) de 5 à 60 % en poids et, de préférence, de 9 à 12 % en poids d'une composition polymère adhésive à base de silicones
- c) de 0 à 25 % en poids d'un promoteur d'absorption et
- d) de 25 à 95 % en poids et, de préférence, de 65 à 85 % en poids d'un solvant volatil.

On donnera ci-après des exemples de compositions selon l'invention.

#### **Exemples 1 à 11 : Compositions à base de vitamine D<sub>3</sub>.**

On a préparé les compositions figurant dans le tableau ci-après en mélangeant les différents constituants jusqu'à obtenir un mélange homogène.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

	1 (g)	2 (g)	3 (g)	4 (g)	5 (g)	6 (g)	7 (g)	8 (g)	9 (g)	10 (g)	11 (g)
cholecalciférol	0,0825	0,0825	0,600	1,050	0,750	0,300	0,0825	0,600	0,140	0,280	1,120
dipérlargonate de propylène glycol	----	----	7,500	7,500	7,500	7,500	----	7,500	22,500	22,500	22,500
Cyclométhicone/ diméthiconol (1)	30,000	30,000	22,500	22,500	----	----	30,000	22,500	76,658	75,818	70,778
Diméthicone/ diméthiconol (2)	----	----	----	----	22,500	22,500	----	----	----	----	----
Alpha tocophérol (conservateur)	----	0,413	----	3,500	----	1,500	----	----	0,700	1,400	5,600
BHT/chlorure de benzalkonium (3) (conservateur)	----	----	----	----	----	----	BHT 0,495	BHT 3,600	(3) 0,002	(3) 0,002	(3) 0,002

(1) Solution à 13% de diméthiconol dans une cyclométhicone

(2) Solution à 13% de diméthiconol dans une diméthicone de faible viscosité.

55

Au moment de l'utilisation, à l'aide d'un système applicateur, on dépose une goutte dans une composition

sur la peau et on étale sur une surface déterminée.

La pellicule transdermique se forme après évaporation du solvant silicone.

**Exemple 12** : Composition à base de 1,2,5-dihydroxycholécalférol.

5

10

15

A.	1,2,5-dihydroxycholécalférol	2 µg
B.	Monoéthyléther de diéthylène glycol	2,50 %
C.	Monooléate de glycéryle	1,25%
D.	Dipélargeonate de propylène glycol	1,25%
E.	Diméthylpolysiloxane	55,00%
F.	Cyclométhicone	QSP 100 µl

**Exemple 13** : Composition à base de calcitonine.

20

25

30

A.	Calcitonine	100 UI
B.	Azone	10 %
C.	Copolymère de polyacryl amide d'isoparaffine et d'alcools lauryliques polyoxyéthylénés	5 %
D.	Propylèneglycol	20 %
E.	Diméthicone et diméthiconol	20 %
F.	Polydiméthylcyclsiloxane	QSP 50 microlitres

**Exemple 14** : Composition à base d'ester d'estradiol.

35

40

45

50

55

A.	Ester propionique et nicotinique d'estradiol	1,3 mg
B.	Monoéthyléther de diéthylène glycol	5 %
C.	Monooléate de glycéryle	2,5 %
D.	Dipélargeonate de propylène glycol	2,5 %
E.	Diméthicone et diméthiconol	55 %
F.	Polydiméthylcyclsiloxane	QSP 100 µl

**Exemple 15** : Composition à base de prednisone.

A.	Prednisone	2 mg
B.	Azone	5 %
C.	Bétacyclodextrine	10 %
D.	Cyclométhicone et diméthiconol	20 %
E.	Ethanol	10 %
F.	Polydiméthylcyclosiloxane	QSP 100 µl

**Exemple 16** : Composition à base de calcitonine

A.	Calcitonine	100 UI
B.	Azone	10 %
C.	Copolymère de polyacrylamide d'isoparaffine et d'alcools lauryliques polyoxyéthylénés	5 %
D.	Propylène glycol	5 %
E.	Cyclométhicone et diméthiconol	40 %
F.	Ethanol	10%
G.	Polydiméthylcyclosiloxane	QSP 100 µl

**Exemples 17 à 22**

On a préparé les compositions suivantes pour l'administration transdermique de 17  $\beta$ -estradiol.

Exemples	17	18	19	20	21	22
17 $\beta$ -estradiol	0,250 g	0,250 g	0,250 g	0,250 g	0,250 g	0,250 g
DPPG <sup>(1)</sup>	10,00 g	10,00 g	10,00 g	20,00 g	20,00 g	20,00 g
SEPA <sup>(2)</sup>		2,00 g	5,00 g		2,00 g	5,00 g
Ethanol	20,00 g	20,00 g	20,00 g	20,00 g	20,00 g	20,00 g
Silicone 1401 <sup>(3)</sup>	100,00g	100,00g	100,00g	100,00g	100,00g	100,00g
QSP						

<sup>(1)</sup> Dipélargonate de propylèneglycol

<sup>(2)</sup> 2-(n-nonyl)-1,3-dioxolanne

<sup>(3)</sup> Solution à 13 % de diméthiconol dans une cyclométhicone.

On a effectué avec ces compositions une étude de la diffusion à travers la peau humaine in vitro.

La méthode utilisée est la suivante.

Une quantité exacte de composition mesurée volumétriquement (10 µl) est appliquée sur une biopsie de peau humaine dermatomée (épaisseur constante de 350 µm) placée dans une cellule de diffusion de type statique dite de Franz®. Le contact est maintenu durant 2, 4, 6, 8, 10 et 24 heures. Les échantillons de peau humaine proviennent de pièces anatomiques prélevées au niveau abdominal et/ou mammaire en cours d'intervention de chirurgie plastique.

Le liquide de survie est un tampon phosphate de pH 7,4 renfermant de l'albumine (sérum albumine bovine 15 g/l). Au terme de chaque temps de contact, le liquide du compartiment dermique est prélevé et le principe actif qu'il contient est dosé.

Au terme des 24 heures de contact la surface cutanée est lavée. Le principe actif persistant à la surface de la peau et entraîné dans les liquides de lavage est quantifié.

Les résultats obtenus au bout de 24 heures sont donnés dans le tableau suivant en % absorbés de la dose appliquée.

Exemples	
17	2,1 ± 1,0
18	2,7 ± 1,1
19	3,8 ± 0,9
20	4,4 ± 1,7
21	4,5 ± 2,5
22	9,4 ± 3,1

#### Exemples 23 à 26

On a préparé les compositions suivantes pour l'administration transdermique de cholecalciférol.

Exemples	23	24	25	26
Cholécalficérol	0,534 g	0,534 g	0,534 g	0,534 g
Alpha tocophérol	2,800 g	2,800 g	2,800 g	2,800 g
DPPG <sup>(1)</sup>	22,500 g	22,500 g	22,500 g	22,500 g
SEPA <sup>TM</sup> <sup>(2)</sup>	0,000 g	2,000 g	5,000 g	10,000 g
Parahydroxybenzoate de méthyle	0,250 g			
Parahydroxybenzoate de propyle	0,100 g			
Ethanol	0,650 g			
Silicone <sup>(3)</sup> QSP	100,000 g	100,000 g	100,000 g	100,000 g



<sup>1)</sup> Dipélargonate de propylèneglycol

<sup>(2)</sup> 2-(n-nonyl)-1,3-dioxolanne

<sup>(3)</sup> Solution à 13 % de diméthiconol dans une cyclométhicone.

On a opéré comme avec les compositions des exemples 17 à 22 en déposant 10 mg de composition (53,40 µg de cholécalférol).

Les résultats sont donnés dans le tableau ci-après :

Quantités en µg de vitamine D3 absorbées (± Sd)	2 Heures	4 Heures	6 heures	8 Heures	10 Heures	24 Heures
Exemple (µg) 23 : (±)	1,0820 0,3667	1,6223 0,4696	2,1175 0,6116	2,5170 0,7228	2,8520 0,8417	4,4525 1,1364
Exemple (µg) 24 : (±)	1,1173 0,2789	1,52220 0,3773	1,8880 0,4594	2,1758 0,5138	2,4260 0,5549	3,6465 0,6630
Exemple (µg) 25 : (±)	1,3078 0,5660	1,8285 0,7634	2,3330 0,9587	2,7273 1,1191	3,0893 1,2645	4,8973 1,8922
Exemple (µg) 26 : (±)	1,1983 0,5044	1,8933 0,4308	2,4513 0,4390	2,8553 0,4196	3,2080 0,3928	4,7830 0,3038

## Revendications

- Composition destinée à former sur la peau une pellicule pour l'administration transdermique d'un principe actif, qui comprend :
  - un principe actif lipophile
  - de 5 à 60 % en poids d'une composition polymère adhésive à base de silicone
  - de 0 à 25 % en poids d'un promoteur d'absorption et
  - de 25 à 95 % en poids d'un solvant volatil.
- Composition selon la revendication 1, dans laquelle le principe actif lipophile est choisi parmi les vitamines lipophiles, les hormones et les stéroïdes.
- Composition selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle le principe actif est choisi parmi la vitamine D<sub>3</sub> et ses dérivés hydroxylés.
- Composition selon les revendications 1 à 3, dans laquelle la composition polymère adhésive comprend des polysiloxanes.
- Composition selon la revendication 4, dans laquelle le solvant est un polydiméthylcyclsiloxane.
- Composition destinée à former sur la peau une pellicule pour l'administration transdermique de vitamine D<sub>3</sub> ou un dérivé hydroxylé de vitamine D<sub>3</sub> et qui comprend :
  - de la vitamine D<sub>3</sub> ou un dérivé hydroxylé de vitamine D<sub>3</sub>
  - de 5 à 60 % en poids d'une composition polymère adhésive à base de silicone
  - de 0 à 25 % en poids d'un promoteur d'absorption et
  - de 25 à 95 % en poids d'un solvant volatil.

7. Composition selon la revendication 6 destinée à former sur la peau une pellicule pour l'administration transdermique de vitamine D<sub>3</sub> ou un dérivé hydroxylé de vitamine D<sub>3</sub> et qui comprend :
- a) de la vitamine D<sub>3</sub> ou un dérivé hydroxylé de vitamine D<sub>3</sub>
  - b) de 9 à 12 % en poids d'une composition polymère adhésive à base de silicone
  - c) de 0 à 25 % en poids d'un promoteur d'absorption et
  - d) de 65 à 85 % en poids d'un solvant volatil.
8. Utilisation d'une composition qui comprend :
- a) un principe actif lipophile
  - b) de 5 à 60 % en poids d'une composition polymère adhésive à base de silicone
  - c) de 0 à 25 % en poids d'un promoteur d'absorption et
  - d) de 25 à 95 % en poids d'un solvant volatil pour la fabrication sur la peau d'un patient d'une pellicule pour l'administration transdermique du principe actif.
9. Procédé pour administrer par voie transdermique un principe actif à un patient, qui comprend la formation sur la peau de ce patient d'une pellicule en appliquant sur la peau une composition qui comprend :
- a) un principe actif lipophile
  - b) de 5 à 60 % en poids d'une composition polymère adhésive à base de silicone
  - c) de 0 à 25 % en poids d'un promoteur d'absorption et
  - d) de 25 à 95 % en poids d'un solvant volatil.



Office européen  
des brevets

# RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande  
EP 95 40 0949

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
X	EP-A-0 560 014 (ATRIX LABORATORIES INC.) * revendications 1-17,27 * * page 8, colonne 13, ligne 47 - ligne 55 * * page 7, colonne 12, ligne 21 - ligne 58 * * exemples 6-10 * ---	1-3,6-9	A61K9/70 A61L25/00
X	US-A-3 836 647 (P. M. LANGE) * colonne 3, ligne 8 - ligne 25 * * colonne 3, ligne 36 - ligne 45 * * revendications 1-8 * ---	1,4,8,9	
X	EP-A-0 521 455 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.) * revendications 1-8 * * page 3, ligne 33 - page 4, ligne 54 * ---	1,2,8,9	
X	EP-A-0 409 550 (ETHICON INC.) * revendications 1-9 * * exemples 1,2; tableau I * ---	1,2,8,9	
A	EP-A-0 289 900 (ABBOTT LABORATORIES) * le document en entier * ---	1-9	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6) A61K A61L
A	EP-A-0 164 999 (MINNESOTA MINING AND MANUFACTURING COMPANY) * revendications 1-21 * * page 11, ligne 25 - page 12, ligne 8 * ---	1-9	
A	DE-A-21 40 491 (T. W. PAWLOWA ET AL) * revendications 1-5 * -----	1-9	
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche <b>BERLIN</b>		Date d'achèvement de la recherche <b>22 Août 1995</b>	Examineur <b>Siatou, E</b>
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>			

IPO FORM 1503/03.92 (P/C&E)